

Title	話題提供「生物学における理論の有用性」(進化とネットワーク)(離散力学系の分子細胞生物学への応用数理)
Author(s)	近藤, 滋; 二階堂, 愛
Citation	数理解析研究所講究録 (2010), 1698: 152-161
Issue Date	2010-07
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/141690">http://hdl.handle.net/2433/141690</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 話題提供「生物学における理論の有用性」

近藤滋（ノート作成 二階堂愛）

### 1 イントロダクション

こんにちはチューリング教を布教するザビエル近藤です。分子生物学者をやっています。今日は以下の3つの内容について話をさせていただきます。1. 理論生物に正確な測定、数式が必要か。2. 理論と実験の距離 3. チューリングを越える？です。

### 2 理論生物に正確な測定、数式が必要か

そもそも理論生物学に正確な測定や数式が必要でしょうか？生命システムの定性的な性質探求することを目的とすれば、その必要がないかもしれません。

まず測定の難しさを避け、定性的なふるまいに注目します。例えば、魚の模様が Turing pattern であることを発見しましたが、これは魚類全般に存在するシステムの定性的な性質です。

これは魚の模様に対し簡単な摂動実験をすることで、再現することができました。これによって、違う模様からうまれた子供の模様を説明できました。しかしもともとこのことは、生命科学者はしらなかつたが釣りキチ三平(魚釣りを趣味とする人の意味)は知っていましたし、サケ科の品種改良の結果から、示唆されていたことです。

### 3 理論と実験の距離

次に、理論と実験の距離感についてお話します。1997年11月頃、ある学会の宿泊施設で、理論認知科学者 T 氏 (JAIST) という方と同室になりました。朝まで喧喧諍諍の議論を朝まですることになったのですが、「理論でわかっていることを知らずに実験するのは勉強不足」という彼の主張と「理論を知らない人間が実験で同じ結論に辿りついたら理論のひとはいらない」という私の主張は、朝まで平行線のままでした。

しかし、現在なら彼の主張を理解できるかもしれない体験をしました。それは、細胞分化(細胞が性質を変化させること)と遺伝子ネットワークの関係することです。

細胞状態の安定性がどのように獲得されるか、を説明します。まずどのような細胞へも分化することができる、つまり全能性をもった細胞があります。その全能性細胞は、多能性細胞(複数の種類の細胞へ分化できる細胞)へと分化します。最後には、あるひとつの種類の細胞へ終末分化します。さて、細胞の分化とは、細胞のなかにある遺伝子発現の調節因子ネットワークが変化する現象と捉えることができます。細胞の分化状態とは、その調節因子ネットワークの



局所安定点と考えることができます。これは数学的発想を持っている人にとってみれば、自然な発想であると言えます。

ここで細胞状態を  $S(t)$  とすると、 $g_n$  は遺伝子の発現量として定義することができます。XXXXXXXXXX (このあたりは記憶がさだかではありません)

$$\begin{aligned} S(t) &= (g_1, g_2, g_3, \dots, g_n) \\ V(t) &= F(S(t)) \end{aligned}$$

これは、細胞分化を多次元空間のアトラクタとしてのイメージしています。これは遺伝子スイッチを切り換えることで、細胞の性質を変化させることが可能であることを示しています。このような発想は、最初にファージという実験生物の研究から、すでに言及されていました。

さて、このような視点に立てば、分化細胞を未分化に戻すことも可能である、と考えるのは自然なことです。最近、京都大学の山中先生が、終末分化した細胞に少数の遺伝子を人工的に導入することで、全能性の細胞、すなわち、iPS細胞を作することに成功しました。これは私にとっては驚くべき成果であるとは思いません。これまで説明したことから考えれば自明なことです。

あるとき山中先生に会ったときに、このような分化についての理論を知っていたのか、尋ねてみましたが、山中先生は知らない、と答えました。私はこのようなことに気付いていましたし、理研の発生・再生研にいたので、iPSの研究を自分がしてもよかったはずですが。そのためには何が足りなかったのでしょうか。理論とは宝の地図です。理論系の研究者は、残念ながらその宝の価値をイメージすることができません。逆に実験系の研究者はその地図の読み方がわからないのです。足りなかったことは、理論と実験系というだけでなく、研究を進める実行力とその知能が必要なのだと感じました。

(会場からコメント: 理論系は理論ができたことが宝なのでは? また、度胸と大局観が重要なのではないのでしょうか?)

## 4 チューリングを越える?

さて、最後にチューリングを越えるにはどうしたら良いのか、という話をしたいと思います。

チューリングが何を達成したのかを考えています。彼は、どうしたら形態形成を理解したと言えるか、という設問に対し答えを出しました。すなわち、あるひとつの数学的原理で形態形成を説明できる、ということを示したのです。これが彼の業績なのです。

では彼がどのように彼の理論に辿りついたのか、チューリングが乗り移ったつもりで想像しています。彼はまず細胞がなにをしているかをリストアップしたのではないのでしょうか。ただ細胞自体がどのようにそれを達成しているかを考えずに、ブラックボックスの入出力系として捉えました。次に、システムをなるべく単純化しました。具体的にはすべてのシグナルをすべて拡散因子と考えたのです。出力はxxxとしました。

チューリングを越えるにはいくつかのやりかたがあると思います。まずひとつは、チューリングが説明できなかったパターンを説明することです。チューリングはパターンを6つに分類しました。これに含まれないような現象の候補を示します。エッセルベンジャコブの枯草菌のコロニーがそのひとつです。べん毛という階層がでてくるところも候補となるでしょう。ま

た放散虫の珪酸骨格はチューリングパターンでは説明が不可能です。六方放射カイメンなどもまるで建築の足場のような構造物を作ります。

もうチューリングを越えるもうひとつの方法は、チューリングが捨てたものをひとつずつ戻すことです。まず細胞の状態が変化するという部分をチューリングは捨ててしまっていますがこれを戻すのが候補でしょう。またラセン波に化学走性を加えると、なめくじ運動が見られます。これはだれも想像していなかったことです。自分でやってみたいこととしては、反応拡散に分裂を加えるということです。ウミウシは、斑点から突起ができて、さらに斑点ができて、さらに突起をくりかえす、という現象によって3次元的な構造を作り出しているのではないかと考えています。

## 5 質疑

質問1: 散逸系では生物を説明すると期待されたが課題が残った。例えば境界をどう設定するか。それはチューリングで達成できるか?

回答2: チューリングを階層化すればできるのではないか。

質問2: 放散虫の構造は対称性ではないか。植物では  $x, y, z$  軸を決める遺伝子が存在するという話がある)。

回答2: 対称性だけでは説明できないと考えている。

質問3: なぜウミウシの問題にトライするのか。それではチューリングの後追いでしかない。放散虫のようなチューリングが解けなかった問題にトライしないのはなぜか?

回答3: これまでチューリングをやってきたし、問題をフォーカスしておきたい。階層の問題は答えが想像できないから。

質問4: 対称性ができる問題よりも非対称な現象のほうが説明が付いておらず、面白いのではないか

回答4: 対称性が好き。耳の構造などが素晴らしい!

質問5: ウミウシの問題に普遍性はあるか。

回答5: なまずのひげなども同じような問題である可能性がある。節足動物でも同じようなことがおきている。普遍的なのではないか。

質問6: チューリングで説明できる現象が、分子や細胞などの階層を変えたら説明できなくなることがあるのでは

回答6: その可能性はゼロじゃないだろう。魚の模様は分子の実体は拡散因子ではなく、チャネルの分子だった。拡散の分子を取ろうとするほうがご都合主義なのでは?

質問6: 数学は定義が重要とされています。また数学で定義できていないこととして、パターンの定義がある。パターンとはなにか、一行以内で、関数のように定義できないか? 回答6: パターンは波。(会場から: 情報圧縮できるものがパターン)

## 話題提供 生物学における理論の有用性について

近藤滋  
名古屋大学生命理学  
専門: 発生生物学・システム生物学  
Turing学

## background

- 東大理 生物化学
- 阪大医 修士
- 京大医 博士
- 東大 PD
- Basel大 PD
- 京大医
- 徳島大 総合科学部
- 理研CDB
- 名古屋大理 生命理学
- 阪大 生命機能

## 今日の話

1. 理論生物に正確な測定、正確な数式化が必要?
2. 生物学における理論と実験の距離について
3. Turingを超えたところには何がある?

## システムの定性的な性質探す

$$F = g \frac{Mm}{r^2}$$

- 天体の軌道は太陽をひとつの焦点とする楕円形

## Turing Patternに共通の性質

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

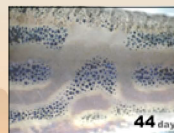
$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$



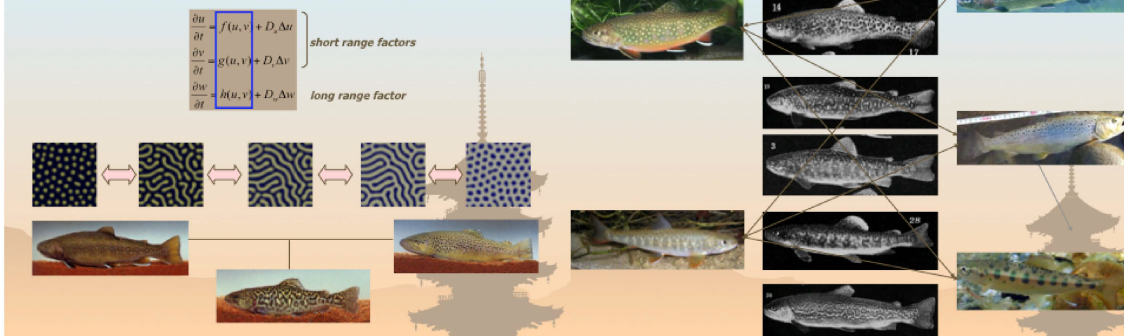
## Turing Patternに共通の性質

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$



違う模様の親から生まれた子供の模様は？



## 細胞分化と遺伝子ネットワーク

- 細胞分化とは何か？
  - 何になるか決まっていない細胞が、何かに特別の細胞になること。
  - 古典的なイメージ
    - 発生途中で、細胞の個性が変化し固定していくこと。分化してしまえば、元に戻ることはない
- なぜそのような現象が起きるのか？
  - ES学者に聞くと、、、
  - 細胞分化に関しては、まだ未知なことが多くて、「理解」なんてとてもとても、、、

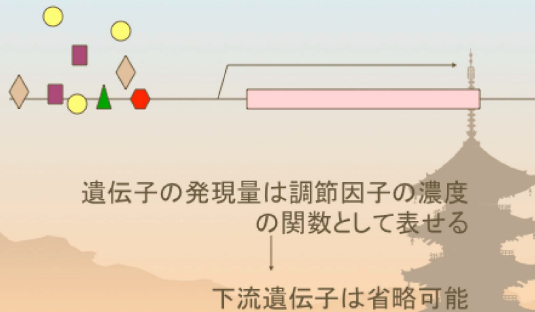
## 細胞分化の表面的な性質

- 安定性
- 全能性 > 多能性 > 終末分化
- 一般的に不可逆
- 分化転換
- これらをうまく説明できるような、実験事実に基づいた一般的な定義はあるか？

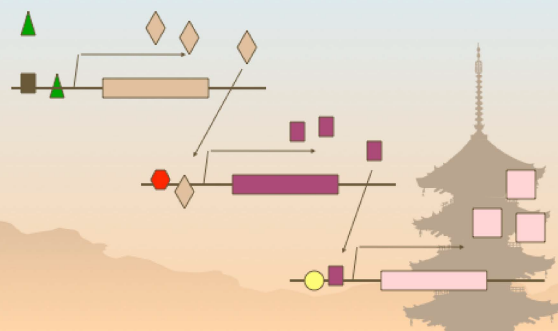
## 理論的なモデル

- 細胞の分化状態は、遺伝子発現の調節因子のネットワークが作る極所安定点

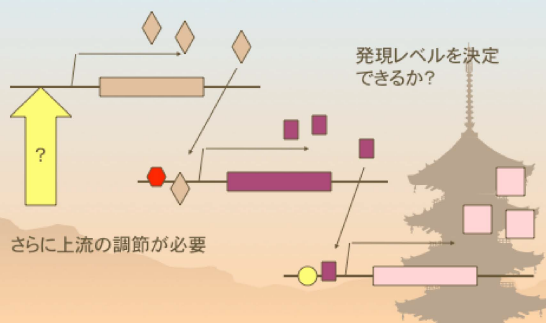
## 遺伝子の発現制御



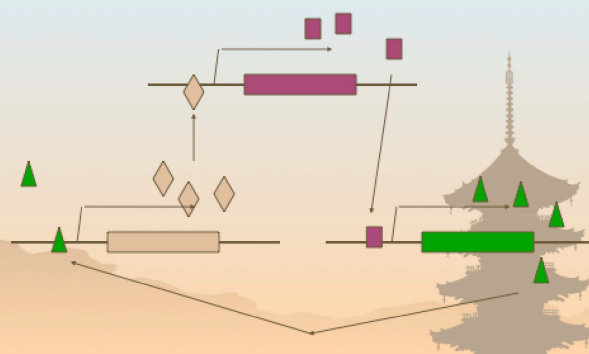
## さらに上流の調節因子は？



## 調節因子以外の仕組みでコントロール？



## 相互に調節



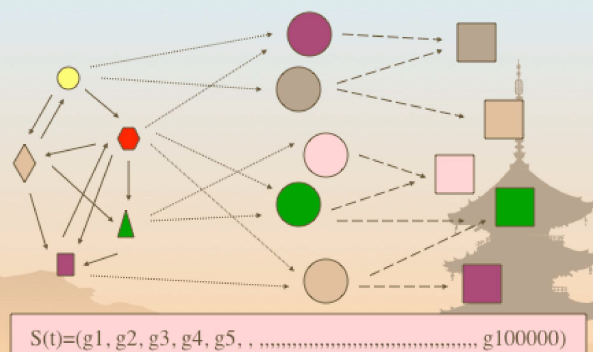
## 細胞の状態を数値化しよう

細胞が持つ全ての 蛋白質の量  
遺伝子の発現量

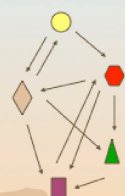
遺伝子の数 $n$ とすると、細胞の分化状態は  
 $S(t)=(g_1, g_2, g_3, g_4, g_5, \dots, g_{100000})$   
というベクトルで表せる

但し、house keeping geneは考える必要はない

## 遺伝子発現調節のヒエラルキー



## 細胞の運命を計算する



$$S(t) = (g_1, g_2, g_3, g_4, g_5)$$

もし、調節因子間の関係が明らかならば、それぞれの濃度から各調節因子の濃度の変化速度が計算できる。

$$V(t) = F(S(t))$$

$$S(t+\Delta t) = S(t) + \Delta t F(S(t))$$

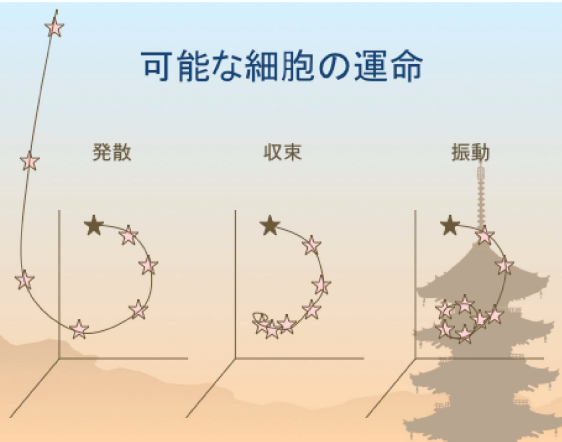
さらに、未来の細胞の状態が計算できる

## 可能な細胞の運命

発散

収束

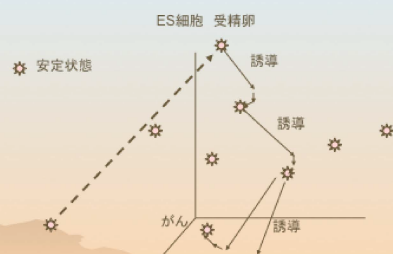
振動



## 何が足りなかったか？ 理論＝宝の地図

- 理論系：宝の価値に対するイメージ
- 実験系：地図の読み方
- 理論＋実験系：実行力 or 知能

## 発生における細胞分化のイメージ



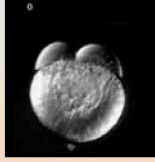
どのような分化状態の細胞でも、適切な刺激さえ与えれば初期状態 (ES) に戻すことは、原理的に可能である。

1. 正確な測定、正確なモデル化が必要？
2. 生物における理論と実験の距離について
3. Turingを超えたところには何があるのか？



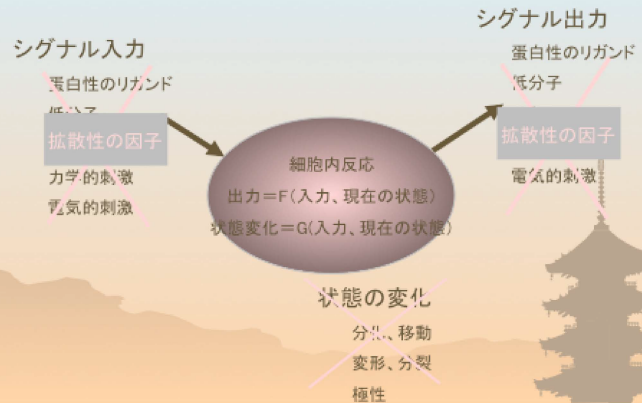
## Turingを超える

- 形態形成が「わかった」という状態はどんなものか？



- ひとつ(少数)の原理で全ての形態形成現象が説明できること

## マクロなパターン形成も 細胞のミクロレベルの挙動の結果で起きる



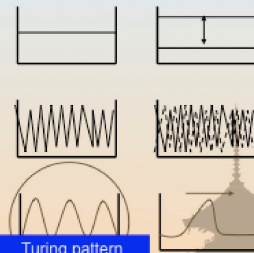
## Turing Machine



- ヘッドがひとつづつテープの記号を読む。
- ヘッド内部には、デジタルな「内部状態」が存在する
- 入力(テープの文字)と内部状態によって、「何をするか」をあらかじめ決めた指令書 = 「プログラム」
- プログラムにしたがって、内部状態を変え、テープを書き換え、移動する

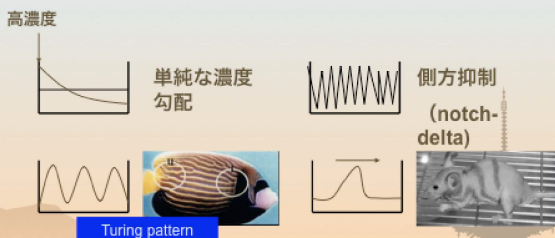
## Turingの反応拡散系の6つの解

- 無限大の波長で静止
- 無限大の波長で振動
- 極小の波長で静止
- 極小の波長で振動
- 有限の波長で静止
- 有限の波長の移動波

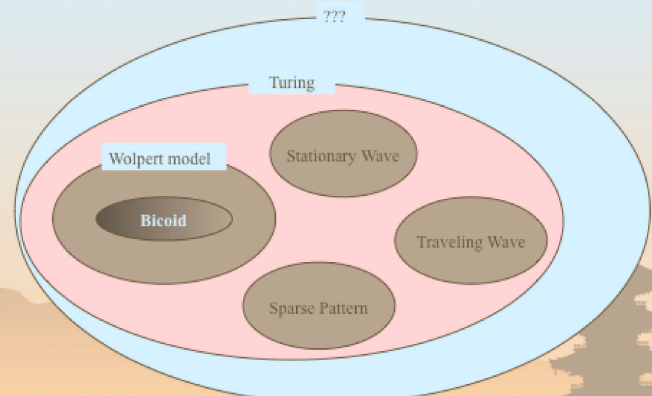


実際には、初期条件・境界条件が影響してパターンが決まる

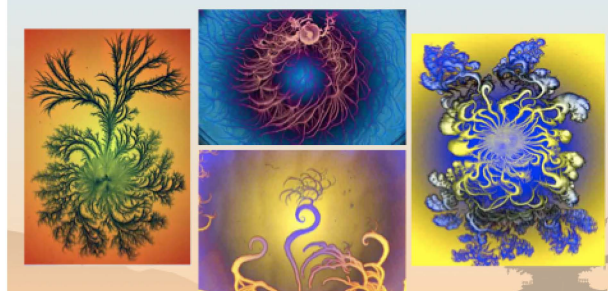
## 解はいろいろなパターン形成現象に対応



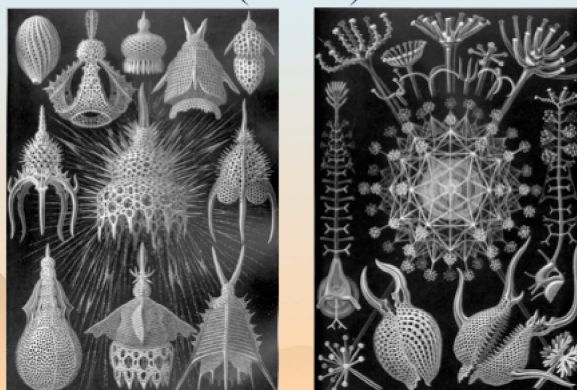
## Wolpert Modelとの関係



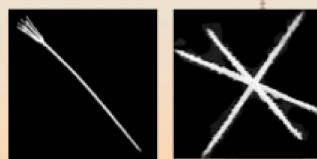
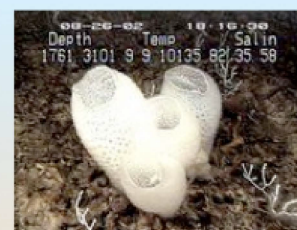
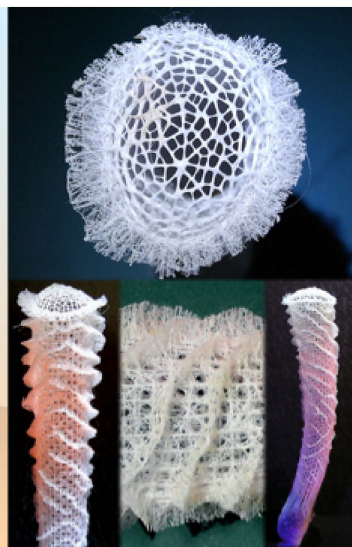
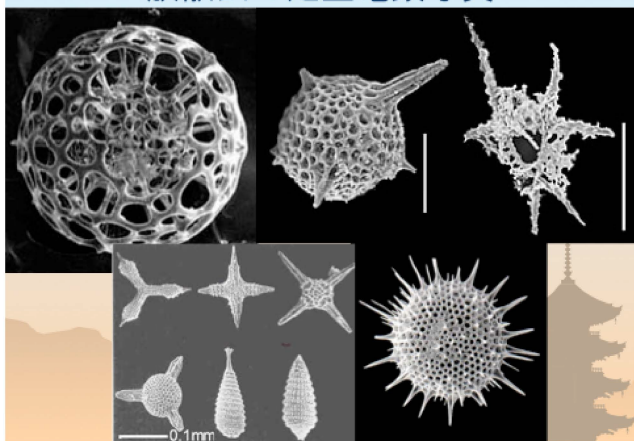
## 放散虫の珪酸骨格のスケッチ (Heckel)



(Nigel Ben-Jacob)

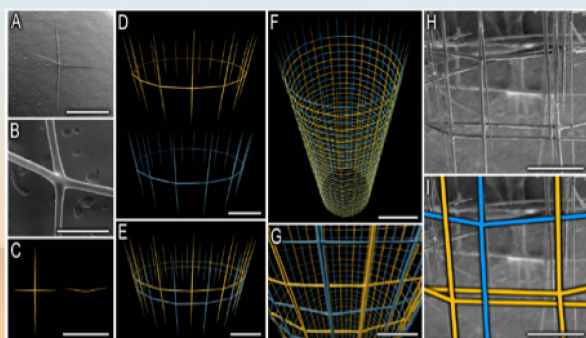


## 放散虫の走査電顕写真

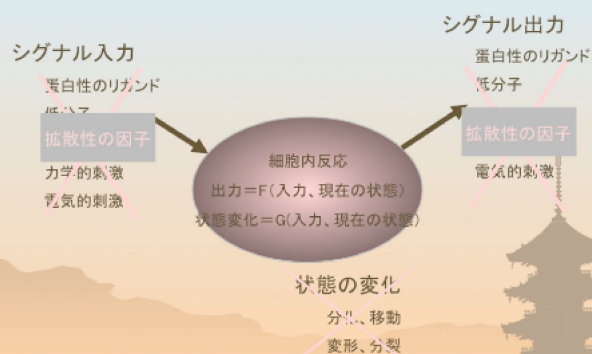


James C. Weaver et. al.  
Journal of Structural Biology 158 (2007) 93-06

## 基本単位 (spicule) の構造とシリンダー の形成

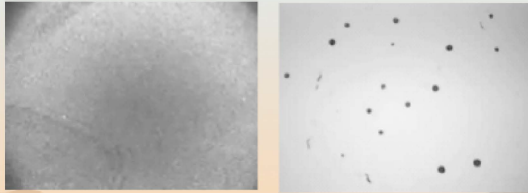


## Turingが省略したものを復活させる



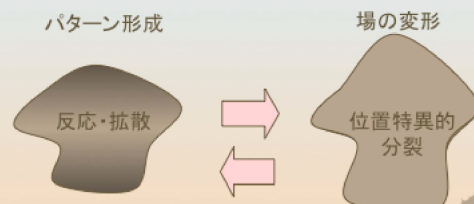


## 螺旋移動波＋化学走性



走性の方向を逆転させたら？

## 反応拡散＋分裂



細胞の大きさ、形、細胞間の力学的な接触

